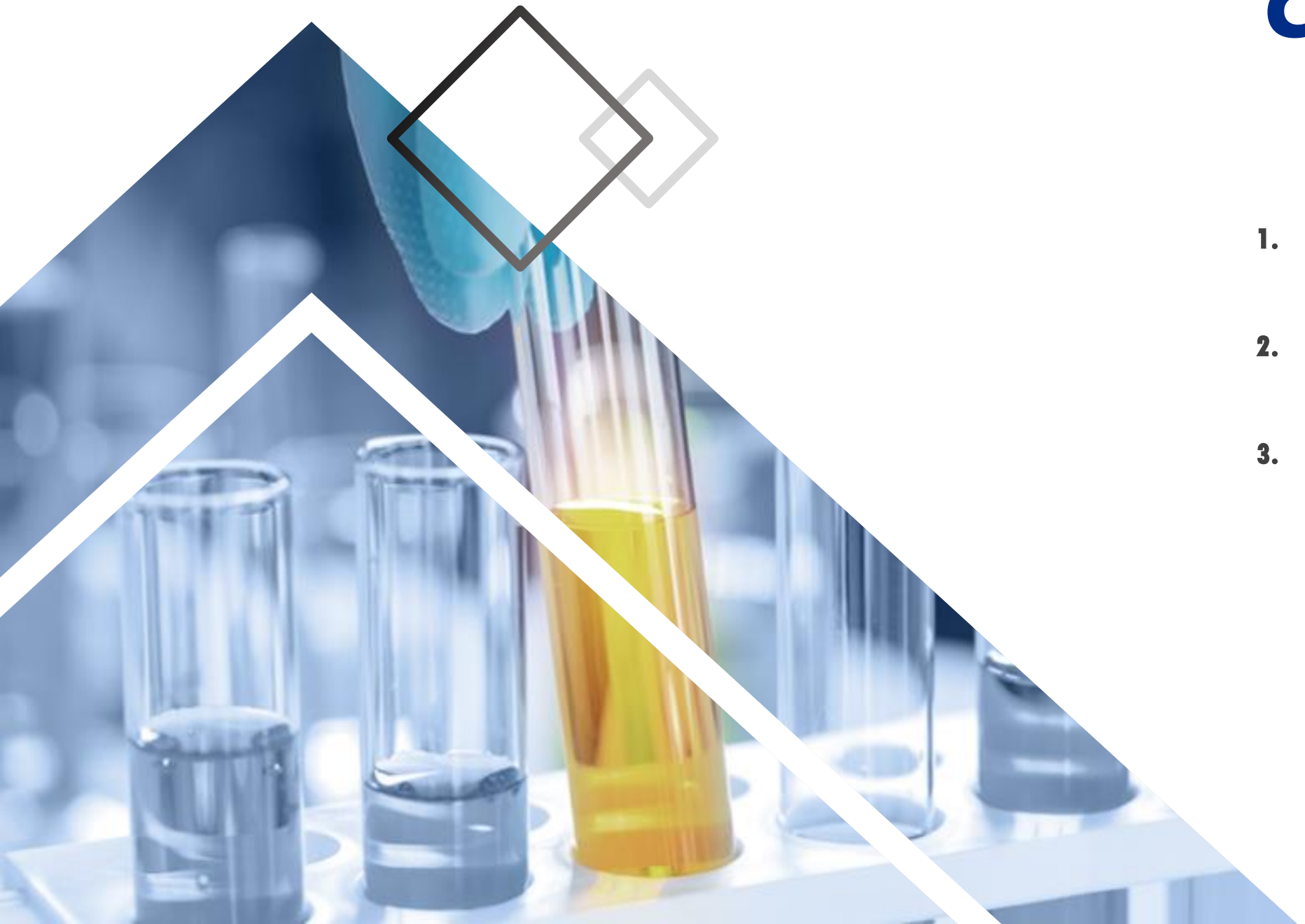
国外申报

相容性研究策略和趋势

常红　微谱化学药研发技术负责人

值得信赖的医药研发伙伴
Trustworthy Pharmaceutical R&D Partner



CONTENTS

1. E&L研究概述

2. 国外申报E&L研究策略

3. E&L研究的趋势

01 E&L研究概述

微谱
WEIPU

www.weipugroup.com

国外E&L研究法规概览

USP

- USP<1663>包装材料/给药系统的可提取物研究
- USP<1664> 药品/给药系统的浸出物研究
- USP<1664.1> 经口鼻吸入制剂的浸出物研究
- USP<1665> 制药工艺中塑料组件和系统的表征和鉴定
- USP<665>药品和生物制品生产用塑料组件和系统（2026年生效）
- 生物相容性：USP<87>、<88>、<1030>
  材料通则：USP<381>、<660>、<661>、<670>等

PQRI

- Safety Thresholds And Best Practices For Extractables And Leachables In Orally Inhaled And Nasal Drug Products（OINDP）2006
- Extractables Characterization for Five Materials of Construction Representative of Packaging Systems Used for Parenteral and Ophthalmic Drug Products（PODP）2018
- Safety Thresholds and Best Demonstrated Practices for Extractables and Leachables in Parenteral Drug Products (PDP）2022
- Principles for Management of Extractables and eachables in Ophthalmic Drug Products（ODP眼用制剂）2022
- TDS（透皮制剂），讨论中

EMA

- 直接接触药品的塑料包装材料，2005
- EP 3.2.1 玻璃包装容器
- EP 3.2.2.1 塑料包装材料
- EP 3.2.9 弹性体密封件
- EP 3.1.9 硅胶密封件

ICH

- Q3C，残留溶剂
- Q3D，元素杂质
- M7，致突变杂质
- Q3E，可提取物和浸出物的评估和控制（2024.10月预计发布草案）

国内E&L研究法规概览

包装材料

- 化学药品注射剂与塑料包装材料相容性研究技术指导原则，2012
- 化学药品注射剂与药用玻璃包装容器相容性研究技术指导原则，2015
- 化学药品与弹性体密封件相容性研究技术指导原则，2018
- YBB00142002-2015 药品包装材料与药物相容性实验指导原则，2015

生产组件

- 化学药品注射剂生产所用的塑料组件系统相容性研究技术指南，2020

给药器具

- YYT 1550.1 一次性使用输液器具与药物相容性研究指南：药物吸附研究
- YYT 1550.2 一次性使用输液器具与药物相容性研究指南：可沥滤物研究 已知物
- GBT 16886.12 医疗器械生物学评价：样品制备
- GBT 16886.18 医疗器械生物学评价：材料化学表征

国内外E&L研究思路对比

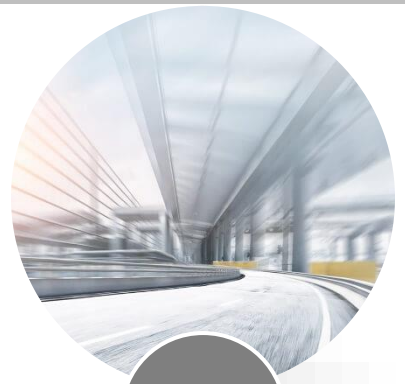
CDE

Extractable

- 完整的提取和模拟提取试验
- 关注材料的已知物、以及可能的未知物
- 半定量分析方法，方法的专属性、灵敏度
- 充分的毒理评估：SCT、PDE、TTC
- 工艺组件毒理评估不超限可不开展浸出物研究

Leachable

- 即使未检到高风险物质，仍须根据材料成分选择进行浸出物研究
- 浸出物需采用定量分析方法，并经过全面验证
- 根据浸出物的PDE评估风险，得出安全性结论
- 无安全风险可不列入质量研究



VS

FDA

Extractable

- 材料表征、完整的提取和模拟试验
- 已知物和未知物的全面分析
- 半定量分析方法，方法的灵敏度、不确定度
- 简单的毒理评估：SCT、QT
- 工艺组件超过AET的提取物需进行浸出物研究

Leachable

- 可提取物小于SCT时，可减少对浸出物的研究
- 采用全扫分析方法关注可能的浸出物，可采用半定量分析方法
- 全面的安全性评估：SCT、QT、TTC、PDE
- 浸出物全扫发现高风险物质则需要进行定量研究
- 高风险制剂，超SCT的物质可能需纳入质量标准

02 国外申报E&L研究策略

微谱 WEIPU

www.weipugroup.com

国外E&L研究流程

材料化学表征

通过对材料先验知识的收集和可提取物研究预测材料的潜在风险

产品安全性评估

结合浸出物研究结果和产品的临床使用方式评估产品的安全性

可提取物研究

- 充足的提取条件
- 广泛且灵敏的检测手段
- 全扫分析方法的不确定度
- 超SCT的化合物需进行鉴定
- 初步的毒理学评估

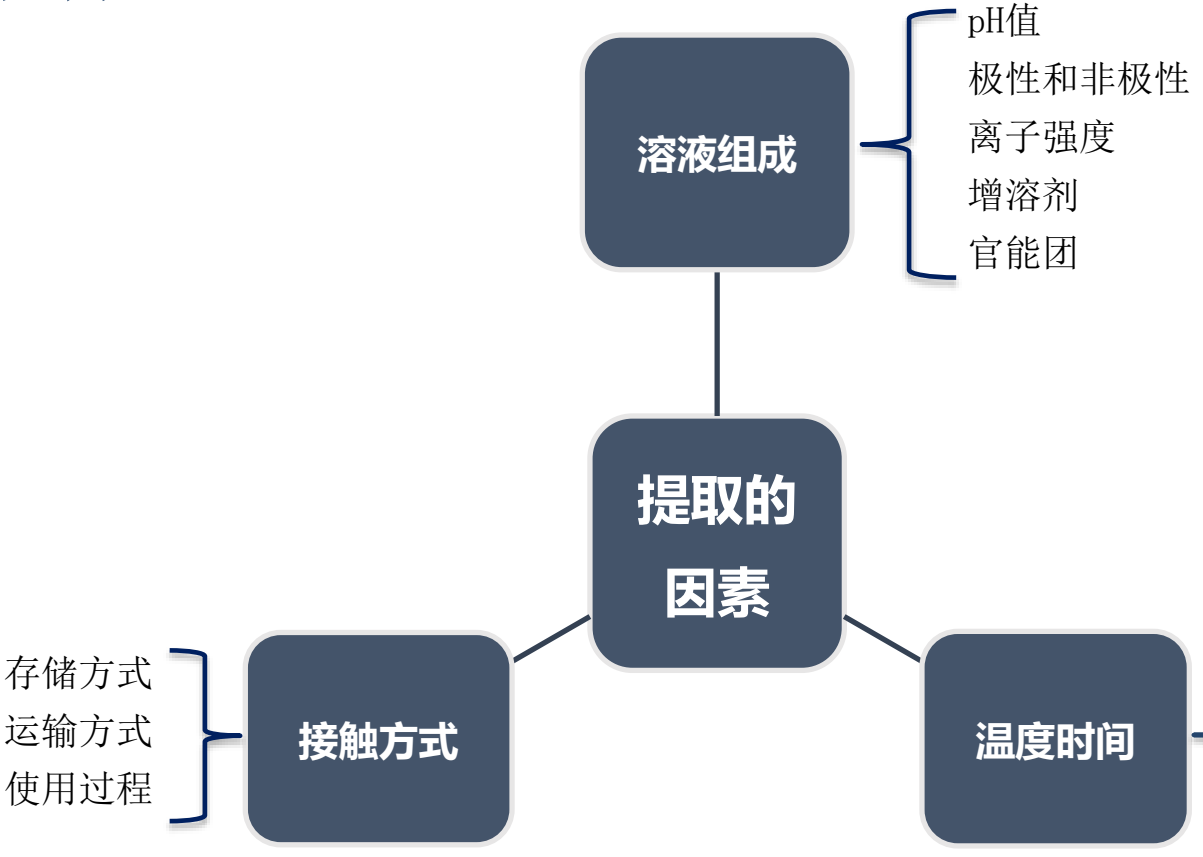
浸出物研究

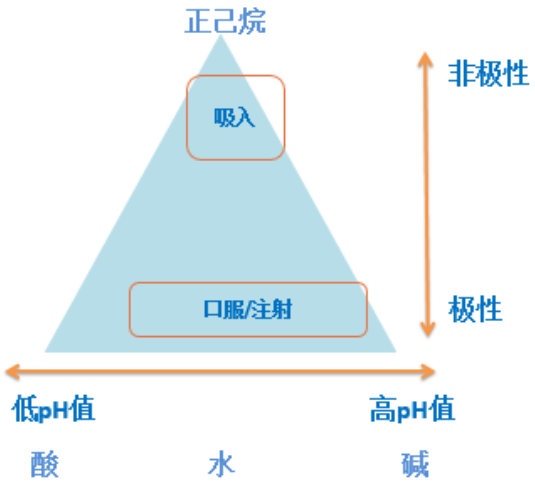
- 非目标浸出物全扫研究
- 全扫超SCT化合物的定性
- 目标浸出物定量研究
- 浸出物和提取物的相关性分析

安全性评价

- 化合物的构效（Q-SAR）分析
- 基因毒/含警示结构物质的评估
- 致敏性/刺激性评估
- 系统毒性评估

提取条件





- 提取溶剂：酸、碱、药液/模拟药液、醇/正己烷等，应较强但不应太剧烈以至于改变材料结构
- 提取条件：终端灭菌、加热保温、回流提取等
- 提取方式：剪碎浸泡、灌装提取，应苛刻但避免过于剧烈（如研磨）

高灵敏的分析方法

可提取物类别	分析方法
元素	作为ICH Q3D中推荐的风险评估的一部分，通过电感耦合等离子体-质谱（ICP-MS）或电感耦合等离子体-发射光谱（ICP-OES）评估元素可提取物
挥发性有机物	通过顶空气相色谱-质谱（HS-GC/MS）评估固体材料的挥发性可提取物，或者评估水提取物
半挥发性有机物	通过直接注射气相色谱-质谱（GC-MS）分析有机溶剂提取物以及适当前处理的水提取物，来评估挥发性和半挥发性可提取物
不挥发性有机物	通过具有精确质量测量能力的液相色谱-质谱（LC-MS）评估半挥发性和非挥发性可提取物，并与在线光二极管阵列检测（PDA）或其他适合的检测器结合使用
高关注物质LoHC	采用高灵敏的UPLC-MSMS、GC-MS等设备对高关注物质(如，亚硝胺等）进行特定目标测试

分析评估阈值（AET）

AET（μg/容器） ＝ SCT（μg/天）÷每日最大给药量（容器/天）×UF

不确定因子（UF）

- 建立系列化合物和内标物的相对响应因子（RRF）
- 基于每个化合物的RRF计算相对标准偏差（RSD）
- UF计算： UF=1/(1-RSD)

通常对GC/MS，UF可以考虑用2。

对于LC/MS，由于浸提物不确定因子差异较大，通常建议采用一组参考物质单位浓度的相对标准偏差（RSD,%）计算UF。

高关注可浸出物（LoHC），应建立单独的可接受限值，并使用验证的分析方法

子类别	化合物名称	CAS号	萘-D8峰面积	化合物峰面积	相对D8响应因子
BHT降解产物系列	2,6-二-叔丁基-4-亚甲基-2,5-环己二烯酮	2607-52-5	10728385.80	1185900.79	9.0
酚类	2,4-二叔戊基苯酚	120-95-6	10964628.32	4386992.69	2.5
1010片段	3-(3,5-二叔丁基-4-羟基苯基)丙酸	6386-38-5	10542352.71	5470435.47	1.9
苯二甲酸酯	邻苯二甲酸二异丁酯	84-69-5	1679422.13	1900252.51	0.9
酰胺	芥酸酰胺衍生物	112-84-5	1496306.29	1094085.13	1.4
BHT降解产物系列	2,6-二(叔丁基)-4-羟基-4-甲基-2,5-环己二烯-1-酮	10396-80-2	10728385.80	2345992.84	4.6
脂肪酸酯类	十三烷基酸甲酯	112-39-0	1538424.30	1625768.40	0.9
酚类	双酚A	80-05-7	7715716.40	211884.35	36.4
脂肪酸	己酸	142-62-1	1683171.03	289549.83	5.8
烷烃	十二烷	112-40-3	7715716.40	211884.35	36.4
芳酮	对辛基苯乙酮	10541-56-7	9951224.06	3196280.14	3.1
烯烃类	1-十六烯	629-73-2	10701968.61	5644629.81	1.9
脂肪酸酯类	十六酸乙酯	628-97-7	10185565.17	5052571.42	2.0
酰胺	十六酰胺	629-54-9	1449886.82	292339.91	5.0
酚类	2,6-二异丙基苯酚	2078-54-8	10355940.47	5414274.14	1.9
烷烃	十四烷	629-59-4	9680472.31	4774815.75	2.0
酚类	对叔戊基苯酚	80-46-6	10976183.05	2797447.78	3.9
酮类	环己酮	108-94-1	9339950.24	3126409.00	3.0
MBT系列	2-羟基苯并噻唑	934-34-9	1414320.67	558274.25	2.5
硅氧烷	二乙氧基二甲基硅烷	78-62-6	9170008.35	14983643.91	0.6
MBT系列	苯并噻唑	95-16-9	10143564.98	3990088.05	2.5
烷烃	二十五烷	629-99-2	10762162.48	4186133.02	2.6
醇类	2,5-二甲基-2，5-己二醇	110-03-2	11462690.88	1870041.97	6.1
醚类	二乙二醇二甲醚	111-96-6	11131910.53	1837043.43	6.1
酚类	对特辛基苯酚	140-66-9	8120582.75	2728250.84	3.0
醇类	2-甲基-2,4-戊二醇	107-41-5	9223840.46	1306136.66	7.1
醇类	2-乙基己醇	104-76-7	10869501.15	2417148.51	4.5
脂肪酸酯类	己二酸二乙酯	141-28-6	10564250.24	2617717.14	4.0
脂肪酸酯类	乙二醇二甲基丙烯酸酯	97-90-5	10765183.30	2339201.06	4.6
脂肪酸酯类	2,2,4-三甲基-1，3-戊二醇二异丁酸酯	25265-77-4	11245402.85	975814.71	11.5
胺类	双（4-（2，4，4-三甲基-2-戊基）苯基）胺	15721-78-5	10438925.84	758755.37	13.8
BHT降解产物系列	2,5-二叔丁基-1,4-苯醌	2460-77-7	10944614.45	3228879.22	3.4
脂肪酸酯类	二丙二醇二丙烯酸酯	57472-68-1	11436053.00	1268614.55	9.0
哌啶系列	哌啶-1-甲醛	2591-86-8	11532664.90	1364477.74	8.5

未知物鉴定

精密仪器全扫

- HS-GC/MS
- GC-MS
- UPLC-MS/MS
- UPLC-Q-TOF

强大数据库

- **1. NIST商业数据库/自建数据库；**
- **2. 材料单体&添加剂数据库；**
- 数据库局限性
  - 数据库谱图数量限制
  - 无法满足可浸提物的复杂性
  - 仪器/参数对谱图匹配的适用性

质谱解析专家

- **突破技术壁垒**
  - 材料源头分析
  - 专业理论分析

超越传统目标物法定性范围

- 常见添加剂—抗氧剂，增塑剂，表面活性剂，光稳定剂，光引发剂，橡胶硫化剂，稳定剂等各类助剂及降解产物
- 残留溶剂
- 聚合物单体、寡聚体、难以定性的共聚物片段
- 各类添加剂及降解产物，相互作用产物

未知物鉴定

未收录谱图

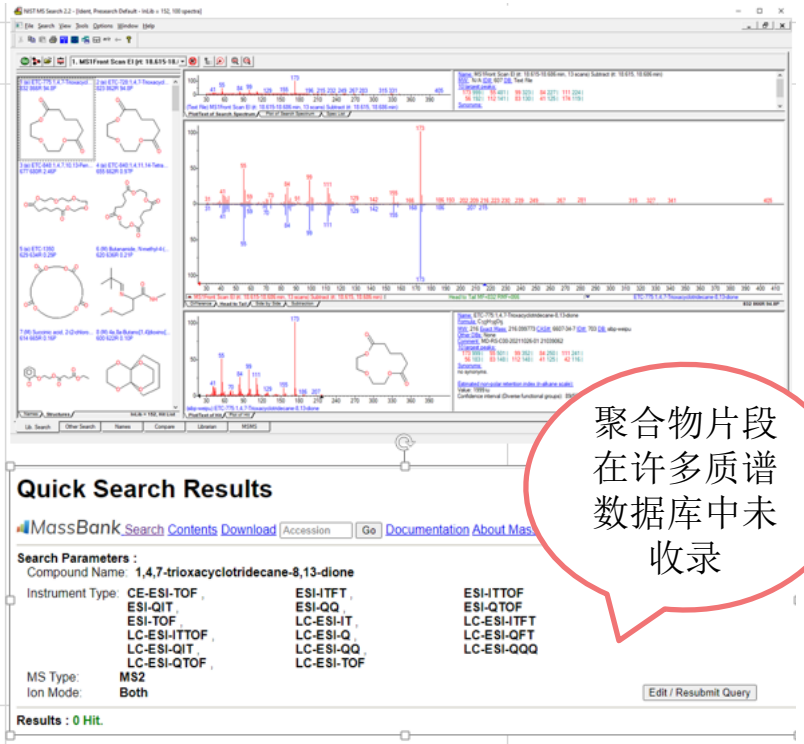
预测结果相差太大

匹配适用性无法满足

数据库的局限性

聚合物片段实际产生的二级质谱图与预测软件结果不匹配

CAS/Nist	实际二级碎片:	55.0539[C4H7+],83.0488[C5H70+],111.0434[C6H702+], 155.0705[C8H1103+],173.0804[C8H1304+],199.0953[C10H1504+] ESI源二级碎片与EI源MS谱图大致相同
6607-34-7	CFM-ID预测:	#In-silico ESI-MS/MS [M+H]+ Spectra #PREDICTED BY CFM-ID 4.4.6 #ID=NullId #SMILES=C1CCC(=O)OCCOCCOC(=O)C1 #InChiKey=PMDHMYFSRFZGIO-UHFFFAOYSA-N #Formula=C10H1605 #PMass=217.10705 energy0 181.08592 0.26 2 (0.23548) 197.08084 0.12 3 (0.11351) 199.09649 8.24 1 (7.5403) 215.09140 0.68 4 (0.62146) 217.10705 100.00 0 (91.489) energy1 181.08592 0.71 2 (0.58874) 197.08084 0.24 3 (0.19809) 199.09649 17.61 1 (14.531) 215.09140 2.60 4 (2.1448) 217.10705 100.00 0 (82.534) energy2 181.08592 23.67 2 (9.4749) 197.08084 27.41 3 (10.973) 199.09649 82.94 1 (33.203) 213.07575 0.32 5 (0.12939) 215.09140 15.45 4 (6.186) 217.10705 100.00 0 (40.034) 0 217.1070500641 O=C1CCCCC(=[OH+])OCCOCCO1 1 199.0964853801 [OH2+]C1=CC=CC=COCCOCCO1 2 181.0859206961 C1=CC=C[OH+]C=COCCOC=C1 3 197.0808353161 [OH2+]C1=CC=CC=COCCOC=CO1
名称: 环状己二酸二乙二醇酯 Compound Name: 1,4,7-trioxacyclotridecane-8,13-dione		
分子式: C10H1605		
分子量: 216.0998		
m/z: 217.107137640742		

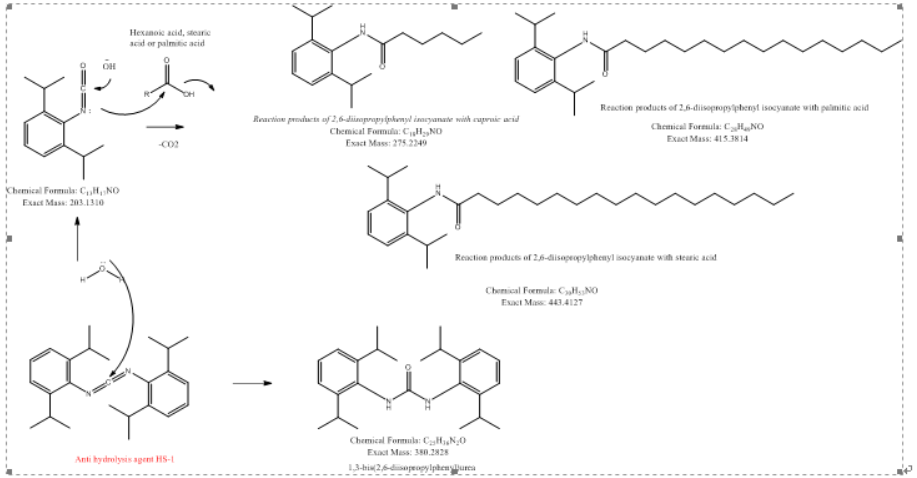


聚合物片段在许多质谱数据库中未收录

未知物鉴定

源头分析

N/A	2,6-二异丙基苯异氰酸酯与己酸的反应产物	Reaction products of 2,6-diisopropylphenyl isocyanate with caproic acid	C18H29NO	275.2249
	2,6-二异丙基苯异氰酸酯与硬脂酸的反应产物	Reaction products of 2,6-diisopropylphenyl isocyanate with stearic acid	C30H53NO	443.4127
	2,6-二异丙基苯异氰酸酯与棕榈酸的反应产物	Reaction products of 2,6-diisopropylphenyl isocyanate with palmitic acid	C28H49NO	415.3814
定性级别	Tentative			

降解过程及结构式	
可能来源	抗水解剂 HS-1 降解产物；（材料为聚内酯） GC-MS 中检测到 2,6-二异丙基苯异氰酸酯，Q-TOF 中检测到抗水解剂 HS-1 水解产物二(2,6-二异丙基苯基)脲（两者检出均未超限，详细过程见上述降解过程及结构式分析）

浸出物研究

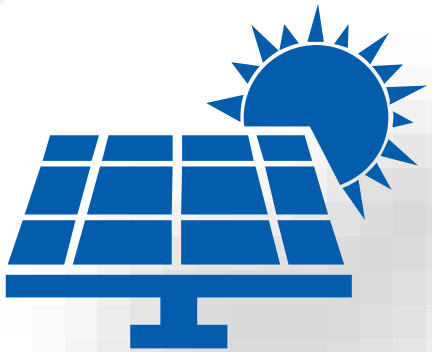
已知潜在浸出物和新的未知浸出物

50%

50%

高风险的浸出物

100%



非目标浸出物筛选

- 全扫分析方法（有机物）
- 半定量方法：方法的灵敏度和覆盖度，能发现新的降解产物/反应产物
- AET的建立：SCT、UF
- LOQ不超过AET

特定目标物定量

- 目标物定量分析方法
- 特定方法：足够的灵敏度、专属性、准确度、精密度
- LOQ需满足目标物的限度

安全性评估

- 综合非目标物全扫和目标物定量分析结果，综合判断产品的安全性；
- 根据产品风险等级，确定高风险浸出物是否纳入质量标准

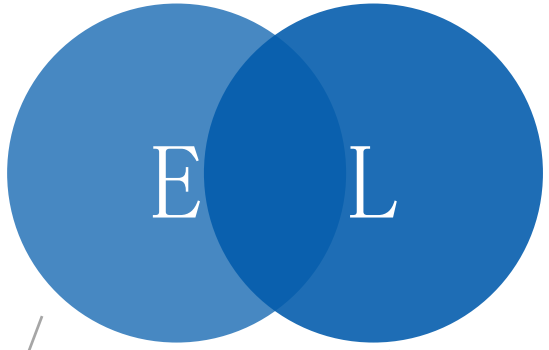
E&L的相关性

浸出物大于可提取物

- 提取研究设计不完整
- 提取研究执行不到位

浸出物大于可提取物

- 浸出物不稳定降解形成新化合物
- 浸出物与药品成分发生相互作用
- 次级包装迁移的物质
- 药品储存期间（如，暴露于UV光、热量、氧气）材料变化而产生的新的可浸出物
- 来源于上游生产组件的浸出物



E&L相关性的建立

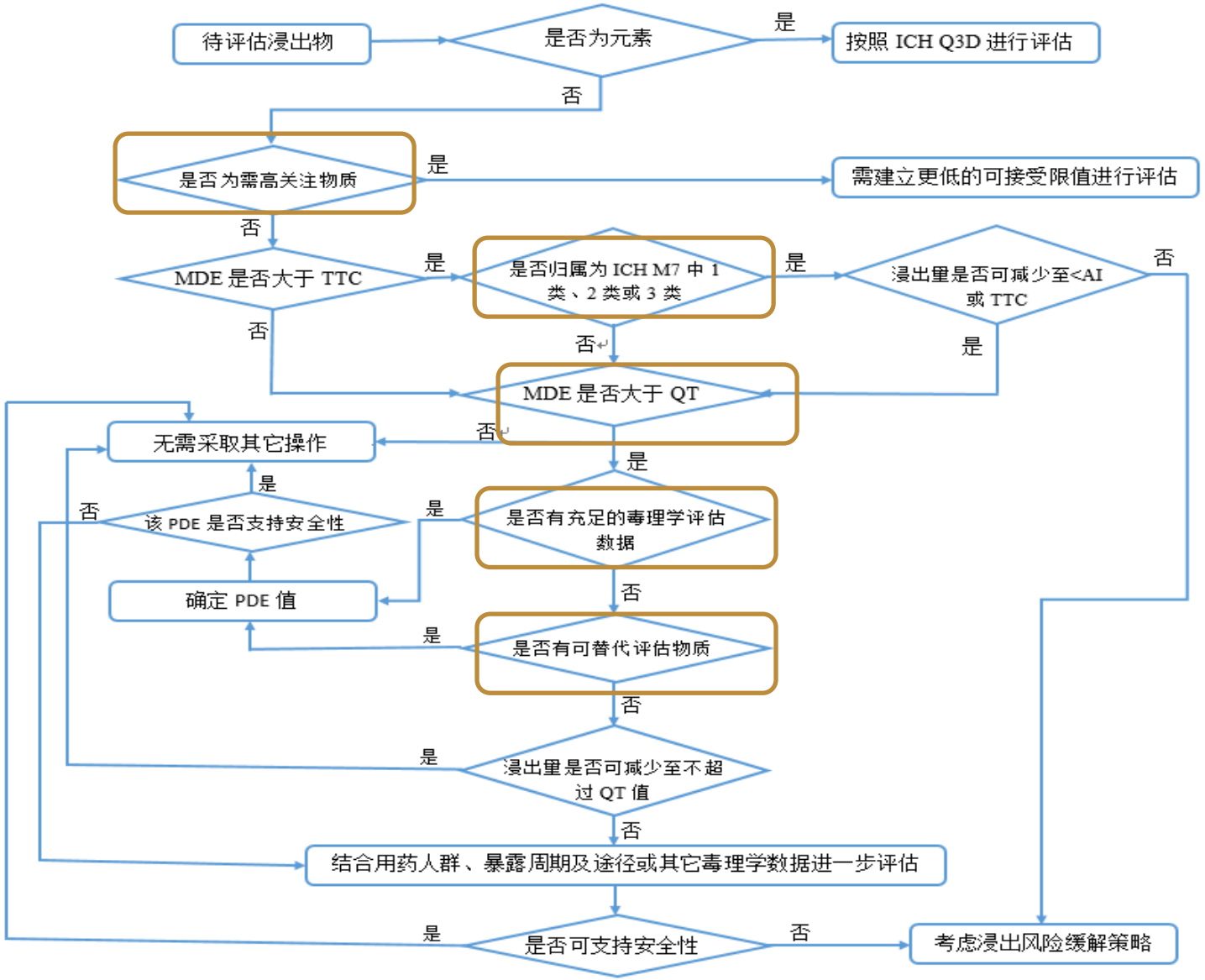
- 可考察多个代表性批次的提取研究结果
- 采用和稳定性研究样品相同批次的包装材料
- 可提取物可用于高风险药品、变更的质量控制

E&L相关性的建立

- 考察多个稳定性存储时间点的浸出结果

安全性评估

- 根据ICH M7，筛选高关注物质（LoHC），建立更低的可接受限度（AI）
- 缺乏足够的致突变性数据的物质，进行(Q)SAR评估，判断有无警示结构
- 根据ICH M7，识别1类、2类、3类杂质，建立AI/TTC
- QT：非致突变毒性效应（系统毒性、刺激性、致敏性）的评估
- 一般毒性评估：PDE
- 交叉参照法（Read aross）
- 特定给药途径局部毒性：眼用药、脑髓/硬脑膜外/皮肤给药，刺激性、致敏性等



03 E&L研究的趋势

微谱 WEIPU

www.weipugroup.com

E&L研究的趋势

E&L研究标准化

分析方法的广度和覆盖度

- 化合物的覆盖面广：不挥发/半挥发/挥发/金属离子
- 全扫方法不确定度UF的建立
- 半定量标准品的选择

未知化合物鉴定的准确性

- 化合物相关信息（质谱、保留时间）与数据库匹配
- 专家解释（从解析的质谱中识别结构）
- 从材料源头解析

E&L的相关性

- 充分的可提取物研究
- 非目标物浸出物全扫研究
- 目标物定量研究

毒理学安全评估科学性

- 高关注物质的评估
- PDE评估数据的权威、充分性
- 缺乏毒理数据的评估
- 特定给药途径局部毒性评估

关于我们

微谱
WEIPU

www.weipugroup.com

微谱 大型研究型检测机构

公司成立于2008年，总部位于上海，业务涉足生物医药、美丽健康、生态环保、食品及农产品、先进制造五大板块，满足用户在研发创新、质量升级、节能减排、工艺改善、调查分析、质量鉴定、计量校准、体系或产品认证等。

1100+	3000+	90000+	140000+	147+	12年+
大型精密仪器	专业人员	实验室及办公场地	累计服务客户	拥有授权专利	数据存储

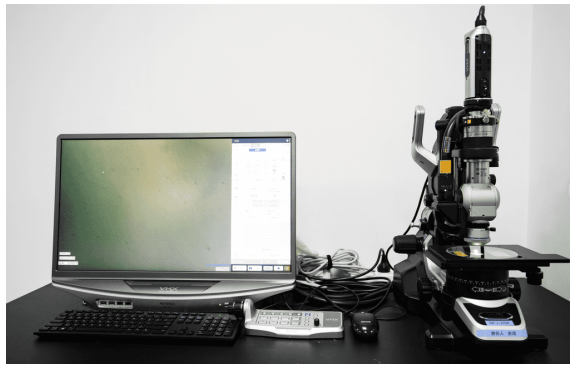
数据统计截至2024年6月，仅限内部使用，禁止外传
@PPT出品 微谱 生物医药市场部

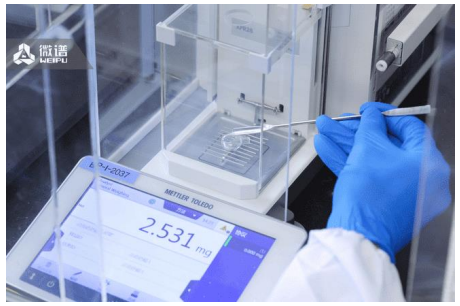
微谱医药 一站式CRTO服务平台

微谱于2012年正式涉足医药领域，实验室主要布局上海、苏州、合肥等地区，涉及品类包含生物制品、化学制剂、原料药、中药、医疗器械等。全国30个城市设有服务网点，120人医药营销团队，覆盖全国1300+医药产业园区，并长期与头部药企，保持良好的战略合作关系。下设八大服务平台：

- 药包材及生产系统研究服务平台
- 生物安全服务平台
- 生物制品质量研究平台
- 医疗器械检测服务平台
- 化学药品质量研究平台
- GMP验证服务平台
- 化学药品药学及临床服务平台
- 药械知识产权服务平台

场地及设备





微谱
WEIPU

汇报结束，感谢聆听

THANK YOU